
? S PN=JP 61100521
S1 1 PN=JP 61100521
? T S1/7

1/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

004611050

WPI Acc No: 1986-114394/198618

**Piroxicam monohydrate prepn. - by treating aq. soln. of piroxicam base
salt with (in)organic acid**

Patent Assignee: CHIESI FARM SPA (CHIE-N)

Inventor: CHIESI P; PAVESI L

Number of Countries: 014 Number of Patents: 008

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| EP 179430 | A | 19860430 | EP 85113339 | A | 19851021 | 198618 B |
| JP 61100521 | A | 19860519 | JP 85237159 | A | 19851022 | 198626 |
| US 4824841 | A | 19890425 | US 86941819 | A | 19861215 | 198919 |
| KR 8802265 | B | 19881021 | | | | 198924 |
| IT 1196307 | B | 19881116 | | | | 199110 |
| JP 91033128 | B | 19910516 | JP 85237159 | A | 19851022 | 199124 |
| EP 179430 | B | 19910828 | | | | 199135 |
| DE 3583916 | G | 19911002 | | | | 199141 |

Priority Applications (No Type Date): IT 8423263 A 19841022

Cited Patents: 5.Jnl.Ref; A3...8726; EP 120494; EP 66458; ES 527617; GB
2118544; No-SR.Pub

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 179430 A E 10

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

EP 179430 B

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Abstract (Basic): EP 179430 A

Prepn. of piroxicam monohydrate (I; i.e. N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide monohydrate), stable in aq. medium, comprises treating, at pH 5-6, an aq. soln. of a salt of piroxicam with an (in)organic base with a hydrosoluble (in)organic acid. Also claimed are aq. pharmaceutical compsns. contg. (I).

USE/ADVANTAGE - (I) is a known antiinflammatory and analgesic agent useful for treating arthro-rheumatic conditions. (I) does not form agglomerates but maintains a constant particle size in aq. compsns.. Thus (I) can be used per se in compsns. for oral, topical or parenteral admin. without use of an (in)organic base as salifying agent. (I) is stable and obtd. by a simple and inexpensive method.

Abstract (Equivalent): EP 179430 B

Aqueous pharmaceutical compositions stabilized at pH 4.5-6 containing Piroxicam monohydrate as the active ingredient. (7pp)

Abstract (Equivalent): US 4824841 A

New pharmaceutical compsn. for treatment of inflammatory diseases comprises 0.2-5% wt. N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide monohydrate (Piroxicam) of formula (I), contg. 5.43% wt. water, as yellow crystalline powder dispersed in oil/water emulsion or as aq. suspension, stabilised re. crystal growth, conversion and agglomerate formation in aq. medium by keeping pH 4.5-6 with citrate or phosphate

BEST AVAILABLE COPY

buffer. Aq. suspension is used for p.o. or p.e. admin., and oil/water emulsion as cream, ointment, lotion or gel for topical admin.

USE - Analgesic and antiphlogistic used for treatment of arthrorheumatic diseases. The monohydrate is stable with particle sizes 2-10 microns. (3pp)

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-009/06; A61K-031/54;

C07D-213/00; C07D-279/00; C07D-417/12

? LOGOFF

BEST AVAILABLE COPY

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-100521

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)5月19日

A 61 K 31/44

A B G

6742-4C

6742-4C

7431-4C

// C 07 D 417/12

(C 07 D 417/12

213:00

279:00)

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 水性医薬組成物

⑮ 特 願 昭60-237159

⑯ 出 願 昭60(1985)10月22日

優先権主張 ⑰ 1984年10月22日 ⑱ イタリア(I T) ⑲ 23263A/84

⑳ 発 明 者 バオロ・チエシ イタリア国、バルマ、ピア バレルモ、26/ア

㉑ 発 明 者 ルチアーナ・パベシ イタリア国、バルマ、ピア バレルモ、26/ア

㉒ 出 願 人 チエシ・フアルマセウ イタリア国、バルマ、ピア バレルモ、26/ア

チシ・エツセ・ピ・ア

㉓ 代 理 人 弁理士 朝日奈 宗太 外1名

明 細 書

1 発明の名称

水性医薬組成物

2 特許請求の範囲

- 1 有効成分としてピロキシカム 1 水和物を含有してなる水性医薬組成物。
- 2 ピロキシカム 1 水和物が 2 ~ 10 μ の粒子径を有する特許請求の範囲第 1 項記載の水性医薬組成物。
- 3 単位投与量あたり 0.2 ~ 5 重量% の有効成分を含有し、経口もしくは非経口投与のための懸濁液の剤形である特許請求の範囲第 1 項記載の水性医薬組成物。
- 4 単位投与量あたり 0.2 ~ 5 重量% の有効成分を含有し、局所投与のためのクリーム、軟膏、ローションまたはゲル剤形である特許請求の範囲第 1 項記載の水性医薬組成物。
- 5 有機もしくは無機塩基とのピロキシカムの

塩の水性溶液を pH 5 ~ 6 において水に可溶な有機もしくは無機酸で処理することを特徴とする、水性媒質中で安定なピロキシカム 1 水和物の製法。

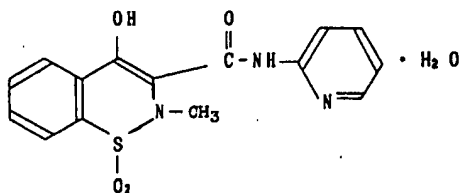
- 6 ピロキシカム 1 水和物が、塩酸または酢酸を加えることによってピロキシカムのアンモニウムもしくはカリウム塩溶液から沈澱されることを特徴とする特許請求の範囲第 5 項記載の製法。

3 発明の詳細な説明

本発明は、ピロキシカムすなわち N-(2-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキシアミノド 1,1-ジオキサイドを経口、局所および非経口投与に適した水和物の形に変える製法に関する。本発明はさらに、経口、局所および非経口投与のための、1 水和物の形のピロキシカムを含有した水性組成物としての医薬組成物に関する。

ピロキシカム 1 水和物は、つぎの式であらわ

される。



ピロキシカム 1 水和物の結晶学的特性は、ジェイ・ボーダー (J. Border) の「アクタ・クリスタログラフィカ (Acta Crystallographica)、C 40、989 頁、1984 年」に記載されている。

ピロキシカムは、その顕著な鎮痛および消炎作用のために関節リウマチ (arthrorheumatic) 疾患の治療に有効に用いられる化合物である。

アルキルアミンおよびアルカノールアミン (ヨーロッパ特許公開第 88459 号公報参照) のような無機および有機塩基との塩、アミノ酸 (ヨーロッパ特許公開第 88458 号公報参照) との塩、およびポリヒドロキシル化されたアルコールとアルカノールアミンとの組み合わせ (ヨーロッパ特許公開第 101178 号公報参照) の形の

ない。本発明による医薬組成物のさらに重要な利点は、長期間にわたって著しく安定なことである。

本発明によるピロキシカム 1 水和物の製法は非常に簡単であり安価である。

一般に、ジェイ・ジー・ロンバルジーノ (J. G. Lombardino) による米国特許第 3591584 号明細書に記載されているようにしてえられたピロキシカムは、好ましくは水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の無機塩基、またはエタノールアミンもしくは水性アンモニアのような一般に水に可溶なアルカリアミンもしくはアルカノールアミンである有機塩基を加えることによって水溶液中に溶解させられる。

少なくとも 1 モル当量の塩酸もしくは硫酸などのような無機酸、または酢酸もしくはプロピオン酸のような水に可溶な有機酸が、えられた溶液に加えられる。

反応は 20～100℃の温度で 3 時間行なわれる。

ピロキシカムを含有する水性調合物が知られている。これに反して、フリーの形のピロキシカムを含有する水性調合物は知られていない。

ピロキシカムの特別の物理化学特性のために、ピロキシカムの水性組成物をうることは困難である。事実、水に不溶であることに加えて、クリームまたは軟こうなどのような非水性の賦形剤中に調合されるときに痕跡量の水が含まれていてもピロキシカムはその水和された形に変わり、媒質中で結晶化し、大きな黄色の固まりを生じる。

以下に記載する本発明の方法の 1 つによって製造された 1 水和物の形のピロキシカムは固まりを生成せず、水性組成物中に一定の大きさの粒子として懸濁または分散することが今や見出され、これは本発明の目的でもある。叙上の特性によって、有利にも化合物をそのままの形で経口、局所または非経口投与のための医薬組成物に用いることができ、有効成分を塩の形にするための有機または無機の塩をさらに必要とし

反応が完了したのち、濾過し、水で洗浄し、一定重量がえられるまで 20～80℃の温度においてオーブン中で乾燥するというような従来の技術を用いることによってピロキシカム 1 水和物の黄色結晶が容易に回収される。

えられた固体はそのままでもよく、また 2～10 μm の大きさの粒子に微小化されてもよい。

つぎに本発明を実施例を用いてさらに詳しく説明するが、本発明はもとよりそれらに限られるものではない。

実施例 1

水 30 ml を入れた 500 ml フラスコに、10% KOH 18 ml およびピロキシカム 10.3 g (0.031 モル) を加えた。

えられた黄色溶液に、攪拌しながら 3N HCl 11 ml (0.033 モル) を加え、そのあと最終の容積が約 300 ml になるように水を加えた。

反応混合物を 30～35℃において約 2 時間攪拌し、えられた黄色沈殿を濾過し、水で充分に洗

浄し、水ポンプを用いた真空下で40℃において約30分間、ついで60℃において一定重量がえられるまでオープン中で乾燥させた。

ピロキシカム1水和物 ($C_{15}H_{25}N_3O_5S \cdot H_2O$) 10.8g がえられた (収率: 100%)。融点は197~200℃で、つぎのような分析値を有していた。

| | |
|---|---------|
| 1水和物としての電位差滴定量 | 98.24 % |
| 水K.P. | 5.43 % |
| ディファレンシャル・スキャニング・カロリメトリー (Differential Scanning Calorimetry) (D.S.C.) | |

125~130℃に水和している水に対応するピーク、200℃にピロキシカムに特徴的なピークがあらわれた。

| | |
|------|-------|
| 出発温度 | 50℃ |
| 温度勾配 | 10℃/分 |
| 最終温度 | 250℃ |

生成物はまた、元素分析と同様にIRスペクトルおよびNMR スペクトルによっても特徴づけら

111、544頁、1967年」の手順にしたがったカラゲーナン浮腫の標準テストにおける無水ピロキシカムの消炎活性と類似していた。

それゆえピロキシカム1水和物は、無水ピロキシカムと同じように関節リウマチ疾患の治療に用いられる。

本発明はさらに、製剤学的に許容しうる賦形剤とともに有効成分として0.2~5重量%のピロキシカム1水和物を含有する医薬組成物の調合にも関する。

該医薬組成物は、懸濁液の形で経口または非経口経路によって、クリーム、軟こうもしくはゲルの形で局所経路によって投与される。

単位投与の形の経口投与のための医薬組成物を調合するために、カルボキシメチルセルロースもしくは微結晶セルロースのようなセルロース由来の親水性コロイド；アルミニウムもしくはマグネシウムコロイドハイドレートシリケート (colloidal hydrate silicate) のようなコロイドシリケート；ショ糖のような炭水化物；グ

れた。

実施例2

水800mlに30%アンモニア25mlを加え、そのあとピロキシカム10gを溶解させた。

えられた透明な黄色溶液に、水酢酸20mlを攪拌しながら滴下して加え、pHを5~5.5に調節した。

攪拌を約30分間つづけ、つぎに反応混合物を濾過した。

えられた残渣を水で十分に洗浄し、45~50℃においてオープン中で乾燥させて著しい黄色の粉末をえた。

化合物の物理化学的特質は実施例1のそれと同じであった。

叙上の方法でえられたピロキシカム1水和物は、ラットの経口投与で消炎活性を示し、シー・エー・ウインター (C.A. Winter) らの「プロシーディングス・オブ・ザ・ソサイエティ・オブ・イクスペリメンタル・バイオロジー・アンド・メディシン (Proc. Soc. Exp. Biol. Med.)、

リセロール、ソルビットもしくはポリソルベートのような湿潤剤などの従来の賦形剤を用いて有効成分が水中に分散させられる。懸濁液はpH 4.5~6のクエン酸またはリン酸バッファーで安定化させられる。

非経口投与のための調合では、有効成分は2~10μ、好ましくは2~5μの大きさの粒子に微粉化され、アルミニウムもしくはマグネシウムシリケート；カルボキシセルロースもしくはメチルセルロースのような親水性コロイド；塩化アルミニウムもしくはクエン酸モノナトリウムのような凝集剤；およびポリソルベートのような湿潤剤などの適当な賦形剤を含有する水性懸濁液に調合される。懸濁液は適当なバッファーを用いてpH約4.5~6に安定化され、塩化ナトリウムを加えることによって等張条件にたもたれる。

調合物は、無菌条件で、熱を発生せず (apyrogenic) 無菌の出発物質を用いて製造される。

局所投与のための調合において、有効成分は、20～80%、好ましくは50%の水、および天然もしくは合成の油およびワックス、グリセロールエステル、または脂肪酸とのソルビットのエステルもしくはポリオキシエチレネート脂肪アルコール(polyoxyethylenate fat alcohol)のような乳化剤を含有する脂肪相を含有するクリーム中に分散せられる。水相には、グリセロール、ソルビットまたはプロピレングリコールのようなポリオールが加えられてもよい。

本発明による医薬組成物は、調剤後長期間を経ても物理的および化学的に安定であることが確認された。

本発明による医薬組成物のヒトに対する有効投与量は、10～50mg/日、または0.14～0.7mg/kg/日である。

本発明による医薬組成物の典型的な調合例はつぎのようなものである。

〔経口投与のための懸濁液の調合〕

ピロキシカム 1 水和物 0.210g

(ピロキシカム 0.200g に相当)

ポリソルベート 0.100g
シロ糖 24.000g
グリセロール 4.000g
微結晶セルロース 1.248g
カルボキシメチルセルロース 0.154g
メチル p-ヒドロキシベンゾエート 0.100g
プロピル p-ヒドロキシベンゾエート 0.010g
エチルアルコール 0.700g

精製水および pH4.5 ～ 5の

リン酸バッファー 全量で 100ml まで

〔非経口投与のための懸濁液の調合〕

微粉化したピロキシカム 1 水和物 21.0mg
アルミニウムまたはマグネシウムハイドレーテッドコロイドシリケート 8.0mg
カルボキシメチルセルロース 24.0mg
一塩基性クエン酸ナトリウム 5.0mg
塩化ナトリウム 14.3mg
ポリソルベート 2 mg
水 全量で 2.0ml まで

調合物の pH は、クエン酸またはリン酸バッファーによって 4.5～6 の値に安定化された。

〔クリームの調合〕

ピロキシカム 1 水和物 1.050g
ポリオキシエチレン脂肪アルコール 2.000g
プロピレングリコール 7.000g
セトステアリアルアルコール 3.500g
脂肪酸ポリエチレングリコール
エステル 18.000g
水、保存薬および pH 4.5～6
にするためのバッファー 全量で 100.00 g
まで

特許出願人 チエシ・ファルマセウチシ・

エッセ・ビ・ア

代理人弁理士 朝日奈 宗太 ほか 1 名

